



You have downloaded a document from
RE-BUS
repository of the University of Silesia in Katowice

Title: Zastosowanie hormonoterapii w ginekologii onkologicznej i terapii raka piersi

Author: Olaf Lindert, Violetta Skrzypulec-Plinta, Ryszard Plinta, Zbigniew Chełmicki, Wioleta Śmiszek-Lindert

Citation style: Lindert Olaf, Skrzypulec-Plinta Violetta, Plinta Ryszard, Chełmicki Zbigniew, Śmiszek-Lindert Wioleta. (2010). Zastosowanie hormonoterapii w ginekologii onkologicznej i terapii raka piersi. "Przegląd Menopauzalny". (2010, nr 2, s. 78-83).



Uznanie autorstwa - Użycie niekomercyjne - Na tych samych warunkach - Licencja ta pozwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz tak długo jak utwory zależne będą również obejmowane tą samą licencją.



UNIwersYTET ŚLĄSKI
W KATOWICACH



Biblioteka
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

Zastosowanie hormonoterapii w ginekologii onkologicznej i terapii raka piersi

Use of hormone therapy in gynaecological oncology and therapy of breast cancer

Olaf Lindert¹, Violetta Skrzypulec-Plinta¹, Ryszard Plinta², Zbigniew Chetmicki¹, Wioleta Śmiszek-Lindert³

¹Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Opieki Zdrowotnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta

²Studium Wychowania Fizycznego i Sportu Wydziału Opieki Zdrowotnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Studium: dr n. o kult. fiz. Ryszard Plinta

³Zakład Fizyki Chemicznej, Uniwersytet Śląski w Katowicach

Kierownik Zakładu: dr hab., prof. UŚ Henryk Flakus

Przegląd Menopauzalny 2010; 2: 78–83

Streszczenie

Artykuł przedstawia przegląd nowego piśmiennictwa w zakresie terapii hormonalnej nowotworów żeńskich narządów rodnych. Leczenie hormonalne w ginekologii onkologicznej ma na celu spowolnienie przebiegu choroby nowotworowej i zmniejszenie natężenia jej objawów u chorych z hormonalnie zależnymi rakami piersi, rakiem endometrium czy rakiem jajnika. W terapii hormonalnej w ginekologii onkologicznej wykorzystuje się leki należące do różnych grup farmakologicznych. Hormonoterapia stanowi ważną metodę terapii lub wspomagania leczenia onkologicznego. Lekarz zajmujący się terapią chorób nowotworowych musi pamiętać o korzyściach i ryzyku takiego leczenia, a każdy przypadek powinien być przez niego rozważony indywidualnie.

Słowa kluczowe: terapia hormonalna, rak piersi, rak endometrium, rak jajnika, ginekologia onkologiczna.

Summary

This article presents a review of new literature regarding hormonal therapy of female reproductive system tumours. Hormonal treatment in gynaecological oncology has to retard the course of neoplastic disease and decrease the intensity of its symptoms in patients with hormonally dependent breast cancer, endometrial cancer or ovarian cancer. Drugs belonging to different pharmacological groups are used in hormonal therapy in oncological gynaecology. Hormone therapy is established as an important method of therapy or support for oncological treatment. The physician dealing with therapy of neoplastic diseases has to remember about the advantages and risks of such treatment, and every case should be considered individually.

Key words: hormonal treatment, breast cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, gynaecological oncology.

Wstęp

Leczenie hormonalne w ginekologii onkologicznej ma na celu spowolnienie przebiegu choroby nowotworowej i zmniejszenie natężenia jej objawów u chorych z hormonalnie zależnymi rakami piersi, rakiem endometrium czy rakiem jajnika. Stosowane jest ono zwykle jako leczenie wspomagające chemioterapię lub radioterapię, a także w przypadku terapii powikłań choroby nowotworowej, takich jak wodobrzusze, kacheksja, anoreksja czy objawy uboczne chemioterapii. Leki stosowane w hormonoterapii modulują drogi przekazu sygnałów proliferacji przez oddziaływanie z receptorami

hormonów płciowych, zmniejszają stężenie hormonów płciowych, regulują swoiste aktywność hormonalną danej tkanki. W terapii hormonalnej w ginekologii onkologicznej wykorzystuje się leki należące do różnych grup, takich jak: selektywne modulatory receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators* – SERM), antagoniści receptora estrogenowego (*fulvestrant*), agoniści receptora estrogenowego (dietylstilbestrol, 17 β -estradiol), progestageny, inhibitory aromatazy, analogi gonadoliberyny [GnRH (goserelina, leuprolid)], androgeny (fluoksymesteron), estrogeny, analogi somatostatyny (oktreotyd) [1].

Adres do korespondencji:

Olaf Lindert, Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Opieki Zdrowotnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, tel. +48 32 208 86 34, e-mail: olaf.lindert@wp.pl

Leczenie hormonalne raka błony śluzowej trzonu macicy

W terapii hormonalnej raka błony śluzowej trzonu macicy wykorzystuje się grupy leków o różnych punktach uchwytu. Podejmowano próby stosowania progestagenów, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators* – SERM), analogów gonadoliberyny oraz inhibitorów aromatazy.

Zastosowanie progestagenów w terapii adjuwantowej raka endometrium

Obecnie brak dowodów na skuteczność zastosowania progestagenów jako terapii adjuwantowej po pierwotnym leczeniu raka endometrium. W analizie 6 badań z randomizacją z udziałem 4351 kobiet nie zaobserwowano zwiększenia ogólnej liczby przeżyć w grupie leczonej gestagenami – OR 1,05 (95% CI 0,88–1,24). Odnotowano natomiast wzrost ryzyka zgonu z powodu nowotworu – OR 0,88 (95% CI 0,71–1,1) oraz ryzyka zgonu z powodu nawrotu choroby – OR 0,81 (95% CI 0,65–1,01). Liczba zgonów z przyczyn pozanowotworowych była istotnie większa w grupie pacjentek leczonych gestagenami – OR 1,33 (95% CI 1,02–1,73), co świadczy o toksyczności terapii [2].

Pierwotne leczenie progestagenami raka endometrium

Obecnie standardem leczenia raka endometrium jest leczenie operacyjne. W wybranych przypadkach nowotworu u kobiet w młodym wieku, mających plany prokreacyjne, terapia gestagenami stanowi szansę na macierzyństwo. U młodych kobiet z atypowym rozrostem oraz rakiem endometrium w I stopniu klinicznego zaawansowania stosuje się próbę leczenia hormonalnego. W sytuacji, gdy celem jest macierzyństwo, po zakończeniu terapii przy braku spontanicznej ciąży należy włączyć techniki wspomaganego rozrodu [3, 4]. Ramirez i wsp. przebadali 81 kobiet z rozpoznaniem raka endometrium w I stopniu klinicznego zaawansowania leczonych gestagenami, stwierdzając odpowiedź na terapię u 76% badanych. Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 12 tyg. (4–60 tyg.), przy czym w grupie z pierwotną odpowiedzią u 24% wystąpił nawrót średnio po 19 mies. (6–44 mies.). Dwadzieścia kobiet zaszło co najmniej raz w ciążę po zakończonym leczeniu. W trakcie obserwacji (średnio 36 tyg., maks. 30 lat) nie odnotowano żadnego zgonu z powodu nowotworu [5].

Z kolei Yang i wsp. u 2 z 6 kobiet z wysoko zróżnicowanym (G1) rakiem endometrium we wczesnym stopniu zaawansowania stwierdzili brak odpowiedzi na leczenie. W przypadku 4 pozostałych pacjentek średni okres odpowiedzi wynosił 3,5 mies., a u 2 z nich doszło do nawrotu po 4,5 mies. W sumie 4 pacjentki wymagały leczenia operacyjnego, które wykazało obecność nowo-

tworu zarówno w endometrium, jak i w jajnikach, przy czym w przypadku 2 pacjentek badania nie wykazały występowania receptorów progesteronowych. Wszystkie pacjentki żyją, 2 urodziły dzieci. Według autorów odpowiedź na leczenie zależy od statusu receptorowego, gdyż najwyższą ekspresję receptorów steroidowych odnotowano u 2 kobiet, które zareagowały z powodzeniem na terapię [6].

Decydując się wyłącznie na terapię hormonalną, należy się liczyć z możliwością progresji choroby. Opisany został przypadek 40-letniej kobiety z atypowym złożonym rozrostem endometrium leczonej zachowawczo octanem megestrolu, a następnie doustną tabletką antykoncepcyjną (DTA) [7]. Po 2 latach od pierwotnego rozpoznania stwierdzono obecność raka endometrium (G2) z przerzutami w węzłach chłonnych. Z kolei Huang opisał przypadek 36-letniej nieródki z rozpoznaniem rakiem endometrium (G1) w stopniu zaawansowania klinicznego IA. Pacjentkę poddano 6-miesięcznej terapii. Po 4 mies. uzyskano remisję, ale niestety, na zakończenie protokołu stwierdzono wznowę procesu nowotworowego w endometrium. W trakcie operacji stwierdzono naciekanie miometrium oraz przerzuty w jednym jajniku [8]. Kolejnym wartym uwagi jest przypadek 30-letniej nieródki z rozpoznaniem, dobrze zróżnicowanym rakiem endometrium, w którym stwierdzono wysoką ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych. U pacjentki tej zastosowano 3-miesięczną terapię gestagenem (dihydrogesteron 20 mg/d, 15.–25. dzień cyklu), uzyskując remisję. Pacjentka zaszła w ciążę i urodziła poprzez cięcie cesarskie. W trakcie zabiegu nie stwierdzono w jamie otrzewnowej nowotworu. Po 8 mies. od porodu stwierdzono obecność rozsianego, niskozróżnicowanego, receptoroujemnego raka endometrium [9].

Zastosowanie progestagenów w paliatywnym leczeniu raka endometrium

Progestageny stosuje się również w leczeniu zaawansowanych postaci raka endometrium. Około 25% chorych paliatywnie leczonych gestagenami odpowiada na terapię. W 1996 r. przeprowadzono badanie GOG (*Gynecologic Oncology Group*). Spośród 61 pacjentek, stosujących octan megestrolu (MA) w dawce 800 mg/d u 11% odnotowano całkowitą remisję, u 13% częściową remisję, a u 25% stabilizację choroby. Odpowiedź na leczenie zależała od stopnia zróżnicowania histologicznego – średni czas odpowiedzi wyniósł 8,9 mies. [10]. W 1999 r. przeprowadzono badanie z zastosowaniem medroksyprogesteronu (MPA) w leczeniu raka endometrium w dawce dziennej 200 i 1000 mg. Odpowiedź na terapię przy dawce 200 mg/d wyniosła 26%, a przy dawce 1000 mg/d – 18%, co świadczy o porównywalnych korzyściach terapeutycznych przy znacznie zmniejszonej toksyczności leczenia [11]. Obecnie rekomendowaną dawką dobową MPA jest 200–400 mg, a MA 160 mg. Zastosowanie wewnątrzmacicznego systemu

uwalniającego gestageny jest interesującą metodą terapeutyczną, zwłaszcza u kobiet pragnących zachować zdolność płodzenia lub w przypadku zmian nieoperacyjnych. Opisano grupę 12 kobiet w wieku pomenopauzalnym z endometrioidalnym rakiem endometrium G1 w I stopniu zaawansowania klinicznego, z dużym ryzykiem okołoperacyjnym [12]. Zamiast leczenia operacyjnego zastosowano wewnątrzmaciczny system uwalniający progesteron, uzyskując po 6 mies. regresję zmian u 7 z 11 kobiet (63%), a po 12 mies. u 6 z 8 kobiet (75%).

Selektywne modulatory receptora estrogenowego

Przedstawicielem tej grupy leków jest tamoksifen. Mimo że stosowany w leczeniu uzupełniającym raka piersi skutkuje wzrostem ryzyka częstości występowania zmian przednowotworowych oraz raka endometrium, podjęto próby stosowania tego leku w monoterapii zaawansowanego raka endometrium [13]. W przypadku kobiet nieleczonych uprzednio gestagenami odpowiedź na leczenie sięgała 22%, natomiast w przypadku chorych leczonych już gestagenami nie stwierdzono odpowiedzi na tamoksifen, co dowodzi braku dowodów na skuteczność monoterapii tamoksyfenem u kobiet z zaawansowanym rakiem endometrium niereagującym na leczenie gestagenami [14]. Porównując skuteczność terapii tamoksyfenem w połączeniu z octanem medroksyprogesteronu i octanem megestrolu, w grupie 61 pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium stosowano tamoksifen w dawkach 40 mg/d oraz 200 mg/d MPA przez tydzień na przemian z tygodniową przerwą, uzyskując odpowiedź u 33% kobiet (średni czas przeżycia 13 mies.) [15]. Podobna grupa – 61 pacjentek – stosowała naprzemienne w cyklach 3-tygodniowych MA 3 × 80 mg/d i tamoksifen 2 × 20 mg/d. Uzyskano odpowiedź u 27% kobiet ze średnim czasem przeżycia 14 mies. [16].

Zachęcające doniesienia dotyczą arzoksyfenu, należącego do III generacji SERM. W badaniach z zastosowaniem 20 mg arzoksyfenu w terapii zaawansowanego raka endometrium uzyskano odpowiedź u 25–31% pacjentek. Skuteczność monoterapii arzoksyfenem jest większa w porównaniu z monoterapią gestagenem lub tamoksyfenem, a odpowiedź na leczenie nie zależy od obecności receptorów progesteronowych [17].

Analogi gonadoliberyny w leczeniu raka endometrium

Ocena skuteczności analogów GnRH w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium jest niejednoznaczna. W zależności od projektu badawczego odpowiedź na terapię wyniosła 0–45%. Zaletą leczenia agonistą GnRH o przedłużonym działaniu jest dobra tolerancja leku oraz brak działań niepożądanych [18, 19].

Inhibitory aromatazy w leczeniu raka endometrium

Inhibitory aromatazy, działające poprzez blokowanie obwodowej konwersji androgenów do estrogenów, cechują się niewielką skutecznością. W projekcie badawczym, w którym wzięły udział 23 pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium stosujące anastrozol 1 mg/d przez przynajmniej 28 dni, dotychczas nieoperowane, niepoddane radio- lub chemioterapii, odnotowano częściową odpowiedź u 2 kobiet (8%), a krótkotrwałą stabilizację również u 2 pacjentek. Średni okres przeżycia wyniósł 6 mies. [20].

Danazol w leczeniu raka endometrium

Danazol hamuje pulsacyjne wydzielanie GnRH w podwzgórz i wtórne wydzielanie hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone* – FSH) i hormonu luteinizującego (LH) oraz estrogenów. Wiąże się z receptorem androgenowym, progesteronowym, glikokortykoidowym i receptorami estrogenowymi. Terapia raka endometrium danazolem 4 × 100mg/d nie wykazała zdecydowanej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie. U 6 z 22 kobiet (27%) uzyskano stabilizację choroby, ale aż u 5 pacjentek (22%) przerwano leczenie ze względu na toksyczność leku (upośledzenie funkcji wątroby).

Podsumowanie dotyczące leczenia raka endometrium

Progestageny obecnie zaleca się jako terapię początkową u wszystkich chorych ze wznową raka endometrium zawierającego receptory. Jeżeli brak przeciwwskazań, należy zastosować radioterapię, leczenie chirurgiczne lub obie metody łącznie. Pacjentki ze wznowami rozsianymi, zwłaszcza gdy nowotwór nie zawiera receptorów, są kandydatkami do leczenia progestagenami (MA 2 × 80 mg/d lub MPA 50–100 mg 3 × dziennie). Leczenie można stosować przez 2–3 mies., a następnie należy ocenić odpowiedź na leczenie. Gdy uzyska się odpowiedź na leczenie hormonalne, należy je kontynuować tak długo, jak długo udaje się utrzymać choćby częściową remisję choroby. W przypadku przeciwwskazań do wysoko dawkowej terapii progestagenami stosuje się tamoksifen 2 × 20 mg/d. Brak odpowiedzi na leczenie jest wskazaniem do rozpoczęcia chemioterapii [23].

Nowotwory jajowodu

Pierwotnym leczeniem z wyboru u chorych na raka jajowodu jest leczenie chirurgiczne. Wśród chorych na ten nowotwór nie wykazano skuteczności terapii hormonalnej. Podobnie jak w raku jajnika nie ma przeciwwskazań do stosowania hormonoterapii zastępczej (HTZ) [24].

Leczenie hormonalne raka jajnika

Obecnie standardem leczenia raka jajnika jest chirurgiczna cytoredukcja z następowym leczeniem chemicznym. Terapia hormonalna jest nadal postępowaniem eksperymentalnym i znajduje zastosowanie w przypadku nawrotów po pierwotnym leczeniu oraz w razie oporności na chemioterapię opartą na pochodnych platyny i taksanach. Zastosowanie w takiej sytuacji chemioterapii drugiego rzutu rzadko daje zadowalające wyniki. Użycie do leczenia paliatywnego leków hormonalnych, które charakteryzuje brak bądź znikome nasilenie objawów ubocznych, pozwala osiągnąć podobny efekt terapeutyczny przy zdecydowanej poprawie jakości życia [25].

Analogi gonadoliberyny w leczeniu raka jajnika

Analiza Burgera z zastosowaniem agonisty GnRH w grupie pacjentek po niepowodzeniu terapii standardowej wykazała niepełną odpowiedź (częściowa remisja lub stabilizacja) u 29% kobiet. Niestety, u żadnej pacjentki nie zaobserwowano całkowitej remisji [26]. W badaniu Verschraegen z zastosowaniem cetorelix (antagonista GnRH) u chorych na raka opornego na platynę. Uzyskano częściową remisję u 3 z 17 pacjentek (17%), trwającą odpowiednio 9, 16 i 17 tyg. [27]. Interesujące wyniki przyniosły badania Hasana. U 26 kobiet z zaawansowanym, nawrotowym rakiem jajnika, z wcześniejszym niepowodzeniem standardowego leczenia chemioterapeutycznego stosowano skojarzoną hormonoterapię – tamoksyfen 2 × 20 mg/d oraz goserelina 3,6 mg raz w miesiącu – uzyskując klinicznie istotną odpowiedź u połowy leczonych. Wystąpił 1 przypadek całkowitej i 2 przypadki częściowej remisji. Choroba uległa stabilizacji u 10 pacjentek. Średni całkowity okres przeżycia wynosił 13,6 mies. Jako korzyści takiego schematu wymienia się dobrą tolerancję, brak toksyczności oraz łatwość stosowania [28].

Selektywne modulatory receptora estrogenowego w leczeniu raka jajnika

Znaczenie tamoksyfenu w terapii adjuwantowej nie zostało jednoznacznie określone. Schwartz porównywał dwa schematy terapeutyczne po pierwotnym leczeniu chirurgicznym u chorych w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania. I grupa otrzymywała standardową chemioterapię (cisplatyna i doksorubicyna), II grupa – dodatkowo tamoksyfen. W obu grupach uzyskano porównywalny odsetek przeżyć [29]. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań należy uznać, że tamoksyfen wywiera realny, aczkolwiek niewielki wpływ terapeutyczny w zaawansowanym, opornym na chemioterapię raku jajnika [30, 31].

Analiza Williamsa, będąca opracowaniem randomizowanych i nierandomizowanych badań z zastosowaniem tamoksyfenu w zaawansowanym raku jajnika nieodpowiadającym na standardową chemioterapię,

wykazała obiektywną odpowiedź u 60 z 623 kobiet (9,6%). Stabilizację choroby uzyskano u 131 z 411 pacjentek (31,9%) [31].

Inhibitory aromatazy w leczeniu raka jajnika

W 2004 r. opublikowano wyniki badania 2. fazy z zastosowaniem letrozolu w terapii hormonalnej nawrotowego raka jajnika w grupie 27 pacjentek. Obiektywna odpowiedź nastąpiła u 15% kobiet i nie zależała od statusu receptorów steroidowych w tkance guza, co zdaniem autorów czyni niejasnym mechanizm działania inhibitora aromatazy [32].

Progestageny w leczeniu raka jajnika

Dane z badania z udziałem 30 chorych przemawiają za stosowaniem progestagenów w terapii nawrotowego, wysoko dojrzałego, endometrialnego raka jajnika. Obiektywną odpowiedź wykazano u 17 pacjentek (57%), a u 3 (10%) – całkowitą remisję guza. Wszystkie chore odpowiadające na leczenie miały nowotwór wysoce dojrzały, z obecnymi receptorami estrogenowymi [33].

Leczenie hormonalne raka piersi

Pośród farmakologicznych metod hormonoterapii raka piersi w praktyce klinicznej wykorzystywane są głównie: SERM (tamoksyfen, toremifen, fulwestrant), inhibitory aromatazy (niesteroidowe – anastrozol i letrozol, steroidowe – eksemestan), analogi GnRH (goserelina, leuprolid), progestageny (megestrol, medroksyprogesteron) [1].

Systemowa terapia uzupełniająca w raku piersi

Chemioterapia i hormonoterapia wywołują także znane efekty cytotoksyczne, a ryzyko poważnych powikłań musi być zawsze uwzględnione przy podejmowaniu decyzji o leczeniu. Leczenie tamoksyfenem powoduje zwiększone ryzyko zachorowania na raka macicy, z częstym uczuciem suchości w pochwie i uderzeniami gorąca. Leczenie inhibitorami aromatazy kojarzone jest z częstym występowaniem osteoporozy i objawami mięśniowo-szkieletowymi. Obecnie rekomenduje się terapię uzupełniającą dla kobiet z większym niż 10-proc. ryzykiem nawrotu choroby w ciągu najbliższych 10 lat [23].

Terapia hormonalna w raku piersi

Tamoksyfen jest analogiem estrogenu i poprawia wyniki leczenia raka piersi zarówno u kobiet przed menopauzą, jak i po niej. Terapia hormonalna tamoksyfenem lub inhibitorami aromatazy stosowanymi pojedynczo lub w skojarzeniu z cytostatykami może być korzystna w wybranej grupie kobiet. Przyjmowany w dawkach 20 mg/d przez 5 lat redukuje roczne ryzyko wznowy

o ok. 50%, a ryzyko zgonu w ciągu roku spada o ok. 25%. Korzyści ze stosowania takiej terapii są widoczne u kobiet z wykrytymi w guzie receptorami estrogenowymi, bez względu na leczenie chemioterapeutykami [34]. Tamoksyfen w połączeniu z cytostatykami wydłuża czas przeżycia kobiet z zajętymi węzłami chłonnymi i ze stwierdzoną w guzie ekspresją receptorów estrogenowych [35]. Ponadto powoduje zmniejszenie ryzyka raka w drugiej piersi oraz ryzyka zgonu z powodu chorób serca. U chorych, u których nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych i z dodatnim wynikiem oceny receptorów włączenie tamoksyfenu do chemioterapii wydłuża wskaźniki okresu wolnego od choroby w czasie 5 lat obserwacji. Czteroletnia obserwacja 2644 kobiet z rakiem piersi bez zajęcia węzłów chłonnych i z dodatnim wynikiem oceny receptorów w guzie wykazała okres wolny od choroby u 82% przyjmujących tamoksyfen (2×10 mg/d) vs 77% w grupie placebo [36].

Inhibitory aromatazy w raku piersi

Podobnie jak tamoksyfen, inhibitory aromatazy zostały dopuszczone do stosowania w terapii uzupełniającej u chorych na raka piersi z wykazaną ekspresją receptorów estrogenowych. Leki te są obecnie coraz częściej stosowane w terapii uzupełniającej pierwszego rzutu. Najnowsze wyniki badań sugerują, że zmiana leczenia tamoksyfenem na inhibitory aromatazy, takie jak letrozol, mogą zwiększyć przeżycie chorych na raka piersi już po 2,5 roku lub po 5 latach, chociaż jednocześnie stosowanie obu leków nie przynosi korzyści [37, 38]. Systemowa terapia uzupełniająca zmniejsza ryzyko wznowy raka o 35–55% przy redukcji rocznych wskaźników zgonów o 11–33% [34].

Stosowanie uzupełniającej terapii systemowej w raku piersi

Chore przed menopauzą z zajętymi węzłami chłonnymi powinny być leczone za pomocą chemioterapii uzupełniającej, obejmującej kombinację kilku leków. U pacjentek z ekspresją receptora estrogenowego w guzie po zakończeniu terapii cytotoksycznej powinien być dodatkowo zastosowany w leczeniu tamoksyfen. Kobiety przed menopauzą bez zajętych węzłów chłonnych, lecz z guzami większymi niż 1 cm lub z aneuploidią albo brakiem ekspresji receptorów powinny być leczone chemioterapią skojarzoną. Tamoksyfen powinien być podawany chorym, u których w guzie wykryto receptory estrogenowe. Chore po menopauzie z niezajętymi węzłami chłonnymi i wykrytą ekspresją receptorów estrogenowych powinny otrzymać terapię uzupełniającą opartą na tamoksyfenie lub inhibitorze aromatazy. Pacjentki z zajętymi węzłami chłonnymi mogą otrzymać sam tamoksyfen lub sam inhibitor aromatazy, względnie wielolekową terapię cytotoksyczną albo kombinację wyżej wymienionych. Chore po meno-

pauzie z przerzutami w węzłach chłonnych i brakiem ekspresji receptorów estrogenowych w guzie mogą być poddane chemioterapii uzupełniającej. Uzupełniająca terapia systemowa nie jest zalecana chorym z dobrze rokującymi zmianami mniejszymi niż 1 cm. Można rozważyć terapię hormonalną, jeśli znaleziono ekspresję receptorów estrogenowych w raku piersi [23].

Podsumowanie

Hormonoterapia stanowi ważną metodę terapii lub wspomagania leczenia onkologicznego. Lekarz zajmujący się terapią chorób nowotworowych musi pamiętać o korzyściach i ryzyku takiego leczenia, a każdy przypadek powinien być przez niego rozważony indywidualnie.

Piśmiennictwo

1. Markowska J. Ginekologia onkologiczna. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006, 273-83.
2. Martin-Hirsch PL, Jarvis G, Kitchener, et al. Progestagens for endometrial cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999; Issue 4. Art. No. CD001040.
3. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Oncol* 2003; 102: 718-25.
4. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia of endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003; 80: 1315-24.
5. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 212.
6. Yang YC, Wu CC, Chen CP, et al. Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 287-93.
7. Rubatt JM, Slomovitz BM, Burke TW, Broaddus RR. Development of metastatic endometrial endometrioid adenocarcinoma while on progestin therapy for endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 472-6.
8. Huang SY, Jung SM, Ng KK, et al. Ovarian metastasis in a nulliparous woman with endometrial adenocarcinoma failing conservative hormonal treatment. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 652-5.
9. Ferrandina G, Zannoni GF, Gallotta V, et al. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: A case report. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 215-7.
10. Lentz SS, Brady MF, Major RF, et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 357-61.
11. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1736-44.
12. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 651-7.
13. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491-505.
14. Podczaski E, Mortel R. Hormonal treatment of endometrial cancer: past, present and future. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2001; 15: 469-89.
15. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 4.
16. Fiorica JV, Brunetto ME, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 10-4.

17. Burke TW, Walker CL. Arzoxifene as therapy for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: S40-6.
18. Emons G, Heyl W. Hormonal treatment of endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 619-23.
19. Lhomme C, Vennin P, Callet N, et al. A multicenter phase II study with triptorelin (sustained-release LHRH agonist) in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A French Anticancer Federation study. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 187-93.
20. Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, et al. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 212-6.
21. Skalba P. Endokrynologia ginekologiczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 186.
22. Covens A, Brunetto VL, Markman M, et al. A phase II trial of danazole in advanced, recurrent or persistent endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 470-4.
23. Berek SJ, Novak E. *Ginekologia*. MediPage, Warszawa 2008; 1503.
24. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4222-7.
25. Trope C, Marth C, Kaern J. Tamoxifen in the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Eur J Cancer* 2000; 36: S59-61.
26. Burger CW, Prinssen HM, Kenemans P. LHRH agonist treatment of breast cancer and gynecological malignancies: a review. *Eur J Obstet Gynecol* 1996; 67: 27-33.
27. Verschraegen CF, Westphalen S, Hu W, et al. Phase II study of cetorelix, a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 552-9.
28. Hasan J, Ton M, Mullamitha S, et al. Phase II trial of tamoxifen and goserelin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2005; 93 (6): 647-51.
29. Schwartz PE, Chambers JT, Kohorn EI, et al. Tamoxifen in combination with cytotoxic chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. A prospective randomized trial. *Cancer* 1989; 63: 1074-8.
30. Perez-Gracia JL, Carrasco EM. Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advanced settings: systematic review of the literature and implications for future research. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 201-9.
31. Williams C, Simera I. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; Issue 1, Art. No., CD001034.
32. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkarakas J, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed ovarian cancer. Long-term results of phase II study. *Oncology* 2004; 66: 112-7.
33. Rendina GM, Donadio C, Giovannini M. Steroid receptors and progestin therapy in ovarian endometroid carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1982; 3: 241-6.
34. Early Breast Center Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
35. Albain K, Green S, Ravdin P, et al. Overall survival after cyclophosphamide, Adriamycin, 5-FU and tamoxifen is superior to tamoxifen alone in post-menopausal, receptor (+), node (+) breast cancer: new findings from phase III Southwest Oncology Group Intergroup Trial As 8814 (INT-0100). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: A94.
36. Fisher B, Digman J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1673-82.
37. Howell A, Cuziek J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
38. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-802.